

PCT

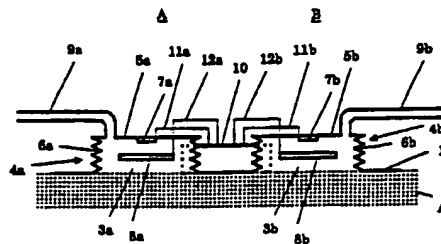
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61N 1/30, A61B 5/14	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/05368 (43) 国際公開日 1994年3月17日 (17.03.1994)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01200 (22) 国際出願日 1993年8月26日 (26. 08. 93) (30) 優先権データ 特願平 4/230424 1992年8月28日 (28. 08. 92) JP (71) 出願人; および (72) 発明者 立花克郎 (TACHIBANA, Katsuro) [JP/JP] 立花俊郎 (TACHIBANA, Shunro) [JP/JP] 〒810 福岡県福岡市中央区草香江1丁目6-18 Fukuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 小堀 益, 外 (KOHORI, Susumu et al.) 〒812 福岡県福岡市博多区博多駅前1丁目1-1 博多新三井ビル401号 Fukuoka, (JP) (81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書		

(54) Title : MEDICINE DOSING AND BODY FLUID COLLECTING UNIT AND APPARATUS

(54) 発明の名称 薬物投与・体液採取ユニット及び装置



(57) Abstract

A medicine dosing and body fluid collecting unit and an apparatus capable of sufficiently increasing a medicine absorption rate with a low applied voltage and collecting a sufficient quantity of body fluid with a low applied voltage. Electrodes (7a, 7b) with which a DC voltage is applied and ultrasonic vibration elements (8a, 8b) are provided on the inner side of containers (4a, 4b) which have openings (3a, 3b) on the skin-contacting side thereof, and which is filled with a body liquid, to form medicine dosing and body fluid collecting units (A, B), which are provided on a common adhesive sheet (1) to form a medicine dosing and body fluid collecting apparatus. According to the present invention, a sufficient level of electric current flows in the skin even when a voltage applied between the electrodes is lowered with the electrical resistance of the skin decreased by the irradiation of the skin with ultrasonic waves, the dosing of a medicine and collection of a body fluid which are based on electrophoresis are carried out.

(57) 要約

本発明は、低い印加電圧で薬物の吸収速度を十分高めることができ、また、低い印加電圧で十分な量の体液を採取することができる薬物投与・体液採取ユニット及び装置である。本発明においては、皮膚と接触する側に開口部 3 a, 3 b を有し内部が液体で満たされる容器 4 a, 4 b の内側に直流電圧印加用の電極 7 a, 7 b と超音波振動素子 8 a, 8 b とを設けて薬物投与・体液採取ユニット A, B を構成し、この薬物投与・体液採取ユニット A, B を共通の接着シート 1 上に設けて薬物投与・体液採取装置を構成する。本発明によれば、超音波の照射により皮膚の電気抵抗が低下し、電極間に加える電圧を低くしても皮膚には十分な電流が流れ、電気泳動による薬物の投与或いは体液の採取が行われる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LJ	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	UZ	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

明 細 書

薬物投与・体液採取ユニット及び装置

〔技術分野〕

本発明は、電気泳動を使用した薬物投与・体液採取ユニット及び装置に関する。

〔背景技術〕

経皮適用製剤を使用して治療を行う場合には、一般に、溶液状或いは軟膏状の薬物を皮膚に塗布し、薬物を皮膚を介して患部に吸収させている。経皮適用製剤の場合、薬物の吸収は主として拡散により行われるが、本来皮膚には、薬物、細菌、ウィルス等の異物が体内に侵入しないための生体防御機能を備えているため、殆どの薬物は皮膚から吸収されず、また、吸収される薬物についても吸収速度は遅い。このため、薬物を経皮吸収させるに際し、吸収速度を高めるための方法が種々考えられている。

吸収速度を高めるための方法の一つとして、たとえば、森本：「米国におけるTTS製剤の開発」, Therapeutic Research, vol. 10, no. 3, 1989, pp169 (889)～180 (900)に記載されているイオントフォレーゼ (iontophorese/iontophoresis) と呼ばれる方法がある。

イオントフォレーゼは、イオン導入法またはイオン浸透療法といわれ、一定の薬剤を直流電流によって皮膚または粘膜を通して疼痛なく生体内に導入する一種の電気療法である（「医学大辞典」, 南山堂 1974年4月10日発行参照）。このイオントフォレーゼは、図9に示すように、薬物が充填された容器31a, 31bに電極32a, 32bを設け、各電極32a, 32bに直流電位差を与えることにより、荷電物質を電気力線に沿って皮膚A内で移動させる。すなわち、正に荷電した物質は陰極電極32b側に、また、負に荷電した物質は陽極電極32a側に移動し、この移動の途中で血流に吸収され全身に運ばれる。このイオントフォレーゼによれば、濃度勾配に加えて電気泳動による薬物の吸収が行われるので薬物吸収が促進されるという利点がある。

しかしながら、イオントフォレーゼにおいては、皮膚を介して電流を流すので皮膚の電気抵抗が高い場合には、十分な電流を流すためには印加電圧を高くする必要があり、皮膚の低温火傷を招いたり、患者が不快な電気刺激を感じたりする場合がある。このような問題を避けるためには印加電圧を低くすればよいが、この場合には電気泳動による薬物の移動量が少なくなるので、薬物の吸収速度を十分高めることができない。また、皮膚の電気抵抗は、部位、外界の条件、発汗の有無、血流の状況、年齢等によって著しく異なっているため、同じ電圧を印加した場合でも薬物の投与量が変化してしまい、安定した薬物の投与ができないという不都合がある。

一方、治療に先立って患者の状態を検査するためや、一般的な検査のために血液等の体液を採取することが行われているが、この体液の採取は一般に注射器を使用して行われている。しかしながら、注射器による採取は痛みを伴うとともに細菌感染の恐れがある。この問題を解決するために、皮膚に強力な陰圧をかけて体液を体外に吸い出す試みが行われているが、吸引時に痛みを感じるとともに吸引の跡が皮膚に数日間残るという不都合がある。また、採取量が僅かであるため測定が困難であるという問題がある。さらに、陰圧を発生させるために大掛かりな装置が必要になるとともに、操作が面倒であるという問題がある。

また、上述したイオントフォレーゼを応用して、電気泳動により体液を採取することが、「Skinside Out」, SCIENTIFIC AMERICAN, November 1991, pp 93~94に記載されているが、電気泳動だけでは十分な量の体液を採取できないという問題がある。採取量を増やすために電流を多く流すことも考えられるが、このためには印加電圧を高くしなければならず、低温火傷や電気衝撃等の不都合が生じる。

また、特開平3-170172号公報には、イオン導入法と超音波振動を利用する方法を併用した薬剤投与具が記載されているが、同公報に記載の薬剤投与具は、薬剤を投与するだけであって体液を採取するという考えはない。また、同公報に記載の薬剤投与具においては、イオン導入法を適用するための一對の電極の

うちの一方にしか超音波信号素子が設けられていない。

また、国際公開公報WO 91/12772号には、薬物を経皮投与する際に
先ず皮膚に超音波を照射し、その後イオントフォレーゼ技術を使用することが
開示されているが、超音波照射法とイオントフォレーゼ法を同時に実施する点に
5 関しては開示されていない。

そこで、本発明は、低い印加電圧で薬物の吸収速度を十分高めることができ、
また、低い印加電圧で十分な量の体液を採取することができる薬物投与・体液採
取ユニット及び装置を提供することを目的とする。

[発明の開示]

10 本発明の薬物投与ユニットは、皮膚と接触する側に開口部を有し内部が液体状
の薬物で満たされる容器の内側に直流電圧印加用の電極と超音波振動素子とを設
けたことを特徴とする。

また、本発明の体液採取ユニットは、皮膚と接触する側に開口部を有し内部が
電解液で満たされる容器の内側に直流電圧印加用の電極と超音波振動素子とを設
15 けたことを特徴とする。

前記容器には、前記容器内に前記液体を注入するための、或いは、前記容器内
から前記液体を採取するための連通管を連結することができる。

また、前記電極を前記容器の天板の内側に取り付け、前記超音波振動素子を前
記電極より前記開口部側に配置することができる。

20 また、本発明の薬物投与装置或いは体液採取装置は、共通の接着シート上に、
少なくとも二つの上記薬物投与ユニット或いは体液採取ユニットを設けることが
できる。

また、前記共通の接着シート上に、前記各薬物投与ユニット或いは体液採取ユ
ニットの各電極に互いに異なった直流電位を与えるとともに各超音波振動素子に
25 超音波電気信号を与える駆動装置を設けることができる。

薬物投与の場合には、容器内の薬物は、濃度勾配及び電極間の電位差に応じた
電気泳動により皮膚を介して生体組織内に吸収される。このとき、薬物の適用部

位に超音波が照射されることにより、照射部位の皮膚及び生体組織が振動し皮膚の物理的な障壁抵抗が低下し、薬物が生体組織内に進入し易くなるとともに、体液が皮膚の表面近傍まで滲み出し易くなる。また超音波の振動により、最も電気抵抗の高い皮膚表面の剝離しかけた角質層が除去され、残った角質層の中にもびまん性に低い電気抵抗の電解質溶液が侵入し、皮膚の表面が湿潤になること及び皮膚の表面の高抵抗部分が除去されることにより全体的な抵抗は低下し、低電圧で所定の電流を流すことが可能となる。また、超音波振動で電気抵抗のばらつきの大きい皮膚表面の角質層抵抗が低いレベルで安定化され、皮膚の電気抵抗が個体差の少ない深部皮膚の固有抵抗近くまで低下し、印加電圧に対する電流のばらつきが少なくなり所望の量の薬物を安定して投与することができるようになる。更に、薬物にも超音波が照射されるので、薬物の拡散、浸透効果が改善される。この薬物の拡散及びこれに伴う水分の皮膚内への拡散により、一層皮膚の電気抵抗が低下する。また更に、超音波は電極にも照射されるので、電極近傍での分極が防止され、電極としての機能が十分維持される。更に、超音波振動により、電圧が印加された部分の皮膚自体の分極も防止される。

また、体液採取の場合には、電気泳動により生体組織内の体液が容器内に抽出される。このとき、超音波が照射されることにより、皮膚の物理的な障壁抵抗及び電気抵抗が低下し、体液の抽出効率が高まり低電圧で十分な量の体液を安定に採取できる。

本発明によれば、電気泳動により薬物を投与或いは体液を採取するに際し、超音波により皮膚の物理的な障壁抵抗及び電気抵抗を低下させているので、低い電圧で薬物の投与或いは体液の採取を効率よく行うことができる。また、印加電圧を低くできるので、被験者に痛みや違和感を与えることがないとともに、電源として小型の電池を使用することができる。また、体液を採取するに際して強力な陰圧をかける必要がないので、皮膚に吸引跡が残る等の不都合が生じることがなく、また、陰圧を発生させるための大掛かりな装置が不要となる。更に、超音波の照射により電極近傍や皮膚内での分極が防止され、薬物の投与或いは体液の採

取を一層効率よく行うことができる。

〔図面の簡単な説明〕

図1は、本発明の薬物投与・体液採取装置の実施例の底面図である。

図2は、皮膚に貼り付けられた状態を示す図1に示す薬物投与・体液採取装置のX-X線切斷断面図である。

図3は、本発明の薬物投与・体液採取装置の電気回路系を示す模式図である。

図4は、超音波を照射を照射した場合の皮膚の電気抵抗の変化を確認するための実験装置を示す模式図である。

図5は、超音波を照射した場合の皮膚の電気抵抗の低下を示すグラフである。

図6は、超音波を照射を照射した場合の薬物透過量の変化を確認するための実験装置を示す模式図である。

図7は、超音波を照射を照射した場合の薬物透過量の変化を示すグラフである。

図8は、超音波を照射を照射した場合の電流の変化を示すグラフである。

図9は、イオントフォレーゼの原理を示す模式図である。

〔発明を実施するための最良の形態〕

以下、図面を参照しながら実施例に基づいて本発明の特徴を具体的に説明する。

図1は、本発明の薬物投与・体液採取装置の実施例の底面図である。図2は、皮膚に貼り付けられた状態を示す図1に示す薬物投与・体液採取装置のX-X線切斷断面図である。

図において、1は、たとえばシート状の可撓性を有する合成樹脂からなる接着シートであり、この接着シート1の下面には接着剤が塗布されて接着面2が形成されている。薬物投与・体液採取装置の使用前には、接着面2には剥離シート

(図示せず)が貼付されている。接着シート1には、複数個(実施例では2個)の開口部3a、3bが形成されており、これらの開口部3a、3bを覆うように液体容器4a、4bが接着シート1と一体に形成されている。この液体容器4a、4bは、全体として略箱状の形状を有しており、矩形の天板5a、5bとこの天板5a、5bの縁部と前記開口部3a、3bの縁部とを伸縮自在に連結する蛇腹

状の伸縮部材 6 a, 6 b とから構成されている。液体容器 4 a, 4 b の天板 5 a, 5 b の内側には、直流電圧印加用電極 7 a, 7 b が取り付けられている。この電極 7 a, 7 b は、容器 4 a, 4 b 内に満たされる液体に対して電気的に露出した状態で設けられている。この電極 7 a, 7 b の下方位置に矩形平板状の超音波振動素子 8 a, 8 b が配置されている。超音波振動素子 8 a, 8 b は、平板状のセラミックス、フッ素化合物フィルム等の圧電材料の両面に電極を設けた構造となっている。この超音波振動素子 8 a, 8 b の電極は容器 4 a, 4 b 内に満たされる液体に対して電気的に絶縁されている。また、この超音波振動素子 8 a, 8 b は、図示しない支持部材により天板 5 a, 5 b 或いは伸縮部材 6 a, 6 b に対して支持されている。

また、液体容器 4 a, 4 b の天板 5 a, 5 b には、薬物を液体容器 4 a, 4 b 内に注入したり、液体容器 4 a, 4 b 内の液体を抽出したりするための可撓性を有する連通管 9 a, 9 b が連結されている。連通管 9 a, 9 b の先端は液体供給槽或いは液体回収槽に直接接続されるか、或いは、着脱可能なカップラを介して接続される。また、連通管 9 a, 9 b の先端に開閉自在のプラグを設け、液体の注入或いは抽出の際にプラグを開けて、注射器等により液体の注入或いは抽出を行い、薬物投与・体液採取装置の使用時には、プラグを閉じるようにすることもできる。

上記開口部 3 a, 3 b を有する容器 4 a, 4 b と、この容器 4 a, 4 b の内部に設けられた直流電圧印加用の電極 7 a, 7 b 及び超音波振動素子 8 a, 8 b とから、薬物投与・体液採取ユニット A, B が構成されている。本実施例においては、共通の接着シート上に、二つの薬物投与・体液ユニット A, B が設けられている。

接着シート 1 の上面（接着面 2 とは反対側の面）の液体容器 4 a, 4 b が配置されていない位置には、上記電極 7 a, 7 b に直流電圧を印加したり、超音波振動素子 8 a, 8 b に超音波周波数帯域の高周波信号（以下、超音波電気信号と呼ぶ）を供給したりするための駆動装置 10 が取り付けられている。

駆動装置 10 の内部には、図 3 に示されるように、超音波電気信号を生成して平衡型出力として出力する超音波発生回路 10 a、この超音波発生回路 10 a に動作電流を供給する電池等の第 1 の電源 10 b、前記液体容器 4 a、4 b の電極 7 a、7 b 間に電位差を与えるための電池等の第 2 の電源 10 c 等が設けられている。超音波発生回路 10 a には、たとえば、超音波発振回路と、この超音波発振回路からの超音波電気信号を平衡型出力として出力する増幅回路が含まれている（いずれも図示せず）。なお、第 1 の電源 10 b と第 2 の電源 10 c とは電気的に絶縁されている。また、第 1 の電源 10 b と第 2 の電源 10 c のそれぞれに対して直列にトランジスタ等からなる電子スイッチ 10 e、10 f が接続されており、駆動装置 10 の表面に露出して設けられた電源スイッチ 10 g の操作により第 1 の電源 10 b と第 2 の電源 10 c が同時にオンオフされる。なお、第 1 の電源 10 b と第 2 の電源 10 c に代えて共通の電源を使用してもよく、また、この場合必要に応じて変圧回路を使用して所望の電源電圧に変換するようにしてもよい。

前記液体容器 4 a、4 b の電極 7 a、7 b からは、それぞれ直流電圧印加用導線 11 a、11 b が導出され、一方の導線 11 a は電子スイッチ 10 f を介して第 2 の電源 10 c の正端子に接続され、他方の導線 11 b は負端子に接続される。また、超音波振動素子 8 a、8 b からは、それぞれ一対の超音波電気信号印加用導線 12 a-1、12 a-2、12 b-1、12 b-2 が導出され、導線 12 a-1、12 b-1 は、駆動装置 10 内の超音波発生回路 10 a の一方の出力端子に接続され、導線 12 a-2、12 b-2 は超音波発生回路 10 a の他方の出力端子に接続される。なお、超音波振動素子 8 a、8 b の電極及び導線 12 a-1、12 a-2、12 b-1、12 b-2 は、容器 4 a、4 b 内に満たされる液体に対して電気的に絶縁されるように、適当な絶縁材料で被覆されている。なお、図 1 においては、導線 12 a-1、12 a-2 は導線 12 a として纏めて図示しており、導線 12 b-1、12 b-2 は導線 12 b として纏めて図示している。

次に、上述した薬物投与・体液採取装置を使用して薬物を投与する場合の使用

態様について説明する。

まず、薬物投与・体液採取装置の接着シート1から剥離シート（図示せず）を剥離して接着面2を露出させ、接着シート1の接着面2を被験者の皮膚Aに貼付する。次に、連通管9a、9bから液体状の薬物を液体容器4a、4b内に注入する。薬物の注入量に応じて伸縮部材6a、6bが伸縮し、液体容器4a、4b内は所望量の薬物で満たされる。

次に、電源スイッチ10gをオンとする。これにより、電子スイッチ10e、10fがオンとなり、電極7a、7b間に直流電圧が印加される。また、超音波発生回路10aが動作を開始し、超音波電気信号が超音波振動素子8a、8bに供給される。したがって、超音波振動素子8a、8bからは超音波が発生し、この超音波は皮膚Aと電極7a、7bの双方に照射される。

電極7aに正電圧、電極7bに負電圧が印加されることにより、電極7a-薬物-皮膚-生体組織-皮膚-薬物-電極7bという直流電気通路が形成され、この通路に沿って直流電流が流れる。一方の液体容器4a内の薬物の中の正に荷電している物質が、電極7bに印加されている負電位に引かれて皮膚Aを通過して生体組織内に移動する。すなわち、電気泳動により薬物が経皮注入される。このとき、皮膚Aには超音波振動素子8aから超音波が照射されているので、照射部位の皮膚が振動して皮膚の物理的な障壁抵抗が低下し、薬物が生体組織内に進入し易くなるとともに、生体組織内の体液が皮膚の表面近傍まで滲み出し易くなる。また超音波の振動により、最も電気抵抗の高い皮膚表面の剥離しかけた角質層が除去され、残った角質層の中にもびまん性に低い電気抵抗の電解質溶液が侵入し、皮膚の表面が湿潤になること及び皮膚の表面の高抵抗部分が除去されることにより全体的な抵抗は低下し、低電圧で所定の電流を流すことが可能となる。また、超音波振動で電気抵抗のばらつきの大きい皮膚表面の角質層抵抗が低いレベルで安定化され、皮膚の電気抵抗が個体差の少ない深部皮膚の固有抵抗近くまで低下し、印加電圧に対する電流のばらつきが少なくなり所望の量の薬物を安定して投与することができるようになる。また更に、薬物にも超音波が照射されるので、

薬物の拡散、浸透効果が改善される。この薬物の拡散及びこれに伴う水分の皮膚内への拡散により、一層皮膚の電気抵抗が低下する。

ここで、超音波照射による皮膚の電気抵抗の変化を確認するために行った実験について図4を参照して説明する。

5 [方法]

ヘアレスマウスの皮膚を剥離し、直径3 cmの円筒21の中間を皮膚22で2分するような形で分割し、皮膚22を挟んだ両側の空間を生理食塩水23で満たした。皮膚角質層の外側の面に10 mm×10 mmの平板状超音波振動素子24及び抵抗測定用の電極25を配置し、皮膚の内側の面に対向電極26を配置した。

10 皮膚抵抗測定には、パルス幅500 msの矩形波を10秒間に1回通電しハーフブリッジを使用した電気抵抗測定機27により両電極25、26間の電気抵抗を皮膚22の両側面から生理食塩水23を介して測定した。なお、電極の極性は、皮膚外側をマイナスとした。また、超音波振動素子24には、超音波発振機28から170 kHz、22 Vの超音波電気信号を供給して、超音波信号を発生させ

15 皮膚22に対する超音波照射を行った。超音波は、3秒間照射、7秒間休止というサイクルのパルス法を使用し、休止時間を含んで1回に合計60秒間照射した。

[結果]

無処理の生理的食塩水を満たしたのみの皮膚抵抗は、剥離1時間後で約21 kΩであった。同一条件下で24時間皮膚抵抗の変化を観察したが、殆ど同一値を示した。これに対して、図5(a)に示すようなタイミングで、超音波を照射した場合には、同図(b)に示すように、超音波照射直後から皮膚抵抗は下降を開始し、1分後には10 kΩと約50%の低下を示した。その後、超音波を2回照射した結果、皮膚抵抗は更に低下し6 kΩに達した。この間、超音波照射による温度上昇は1度以下であった。超音波を照射した後、6時間観察したが皮膚電気抵抗は低下したまま一定の値を保った。実験終了後、超音波照射部の皮膚を観察したか非照射部位と全く同じであり、超音波による損傷は認められなかった。また、皮膚の角質層を針で機械的に剥離すると皮膚抵抗は直ちに5 kΩまで下降し

20

25

た。

上述の実験から判るように、超音波を照射することにより皮膚の電気抵抗が大幅に低下することが確認できた。

次に、超音波照射による薬物透過量の変化を確認するために行った実験について説明する。

〔方法〕

週令8～12のヘアレスマウスの皮膚を剥離し、図6に示すように、直径3 cmの円筒31の中間を皮膚32で2分するような形で分割し、皮膚表皮側（皮膚角質層の外側）をA室、真皮側（皮膚の内側）をB室とした。A室には8 mm×8 mmの平板状超音波振動素子34及びイオントフォレーゼ陰極用電極35を配置した。A室にはBPS（~~磷酸緩衝液~~）5 ml 及び今回の実験の試験対象薬であるPSP（フェノールスルホンフタレン）1 mlを注入し、B室にはPBS 15 mlを注入し充満した。超音波振動素子34は210 kHz、1 W/cm²で作動させ、イオントフォレーゼは実験開始時0.35 mAになるように定電圧装置37を用い電流計39で電流を測定しながら電圧を調整した。また、図示しないコンピュータ制御装置により超音波発振機38及び定電圧装置37を3秒オン/7秒オフの繰り返し矩形波で制御し、超音波及びイオントフォレーゼを同期して作動させた。実験結果の判定は、経時的にB室内のPSP濃度を吸光度で測定し、薬物透過量を計算した。また、イオントフォレーゼの電流変化も同時にポリグラフ（図6においては模式的に電流計39で示している）を用いて記録した。

〔結果〕

図7は、1匹のヘアレスマウスの皮膚を左右に二分し、イオントフォレーゼのみを用いるコントロール（三角印で示す）と、超音波併用用の独立した二つのシステムを同時に作動させたとき（四角印で示す）の結果をグラフで示したものである。B室側のPSP濃度を縦軸に、経過時間を横軸で示した。実験開始2時間でPSP濃度差が現れ始め、以後、超音波併用側はコントロール側に対して略2倍の上昇率で急速に上昇した。図8は、同じ実験で同時測定された電流変化をコ

ントロール（三角印で示す）と超音波併用（四角印で示す）で比較したものである。図に示すように、超音波併用では、1mAから0.6mAまで徐々に電流が低下したのに対して、コントロール側では1mAから0.2mAまで電流が急激に低下した。

5 上記実験から超音波とイオントフォレーゼを併用することにより、イオン浸透効果を著しく増強できることが判った。

ところで、先に述べたように、上記電極7a、7bには直流電圧が印加されるので、電極7a、7bの表面近傍で分極が生じ、電位差による薬物注入の効果が低下する恐れがあるが、本実施例においては、超音波は電極7a、7bにも照射
10 されているので、電極7a、7bの表面近傍で微細液流が発生して分極が解消され、電極としての機能が低下することがない。また、分極は電極7a、7bの表面近傍だけではなく、皮膚の内部でも発生するが、この皮膚の内部極も超音波の照射により防止される。

本発明の薬物投与・体液採取装置により注入可能な薬物としては、スコボラミ
15 ン、ニログリセリン、インドメサシン、ケトプロフェン、塩化カルプロニウム、インスリン、各種ホルモン剤、抗生物質、制癌剤、抗高血圧剤、モルヒネ、リドカイン、抗精神剤等がある。

上述したように本実施例の薬物投与・体液採取装置において電気泳動により薬物を注入するに際して、超音波により皮膚の物理的な障壁抵抗及び電気抵抗を低
20 下させることにより、低電圧で所望の量の薬物を安定して投与することができる。

次に、上述した薬物投与・体液採取装置を使用して体液を採取する場合の使用態様について説明する。なお、装置としては図1、図2に示されるものと同じものを使用する。

まず、薬物投与の場合と同様に、薬物投与・体液採取装置の接着シート1から
25 剝離シート（図示せず）を剝離して接着面2を露出させ、接着シート1の接着面2を被験者の皮膚Aに貼付する。体液採取の場合は、次に、連通管9a、9bからNa、K、Cl等の電解質を含んだ溶液（以下電解液という）を液体容器4a、

4 b内に充満させる。次に、電源スイッチを10gをオンとする。これにより、
電極7a、7b間に直流電圧が印加される。また、超音波発生回路10aが動作
を開始し、超音波電気信号が超音波振動素子8a、8bに供給される。したがっ
て、超音波振動素子8a、8bからは超音波が発生し、この超音波は皮膚Aと電
5 極7a、7bの双方に照射される。

電極7aに正電圧、電極7bに負電圧が印加されることにより、電極7a-電
解液-皮膚-生体組織-皮膚-電解液-電極7bという直流電気通路が形成され、
この通路に沿って直流電流が流れる。一方の液体容器4aと対応する位置の生体
組織内の体液の中の負に荷電している物質が、電極7aに印加されている正電位
10 に引かれて皮膚Aを通過して液体容器4a内の電解液に移動する。すなわち、電
気泳動により体液が皮膚を介して採取される。このとき、皮膚Aには超音波振動
素子8aから超音波が照射されているので、照射部位の皮膚Aが振動して体液が
皮膚Aの表面近傍までしみ出し易くなるとともに、皮膚の物理的な障壁抵抗が低
下し体液が液体容器4a内に採取され易くなる。また超音波の振動により、最も
15 電気抵抗の高い皮膚表面の剝離しかけた角質層が除去され、残った角質層の中
にもびまん性に低い電気抵抗の電解質溶液が侵入し、皮膚の表面が湿潤になること
及び皮膚の表面の高抵抗部分が除去されることにより全体的な抵抗は低下し、低
電圧で所定の電流を流すことが可能となる。また、超音波振動で電気抵抗のばら
つきの大きい皮膚表面の角質層抵抗が低いレベルで安定化され、皮膚の電気抵抗
20 が個体差の少ない深部皮膚の固有抵抗近くまで低下し、印加電圧に対する電流の
ばらつきが少なくなり、安定して体液を採取することができる。なお、体液が液
体容器4a内に移動することにより、電解液の容量に体液の容量が加わるが、こ
の容量の増加は液体容器4a伸縮部材6aが伸びることにより吸収される。

また、超音波により電極7a及び皮膚内での分極による効率低下を防止できる
25 ことは、薬物注入の場合と同じである。

他方の液体容器4bには、液体容器4aでの採取と同じメカニズムで体液の中
の正に荷電している物質が採取される。

液体容器 4 a, 4 b 内の採取された体液は、電解液とともに連通管 9 a, 9 b を介して外部に取り出され、周知の成分分析手法により体液の成分、たとえば血液中の酵素、電解質、糖分等が分析される。

上述したように本実施例の薬物投与・体液採取装置において、電気泳動により
5 体液を採取するに際して、超音波により皮膚の物理的な障壁抵抗及び電気抵抗を低下させることにより、低電圧で所望の量の体液を安定に採取することができる。

なお、上述した実施例においては、共通の接着シート上に、二つの薬物投与・
10 体液ユニットを設けているが、独立した二つの接着シート上にそれぞれ薬物投与・
・ 体液ユニットを設けてもよい。

また、共通の接着シート上に三つ以上の薬物投与・体液ユニットを設けてもよい。
この場合には、複数の薬物投与・体液ユニットの各電極、各超音波振動素子
に対する配線を並列的に行えばよい。

更に、上述の実施例においては、共通の接着シート上に駆動装置を設けたが、
15 駆動装置を独立して設け、導線及びコネクタを介して各電極に電圧を印加するよ
うにしてもよい。

[産業上の利用可能性]

本発明は、患者の治療及び診断に利用できる。

請求の範囲

1. 皮膚と接触する側に開口部を有し内部が液体状の薬物で満たされる容器の内側に直流電圧印加用の電極と超音波振動素子とを設けたことを特徴とする薬物投与ユニット。
- 5 2. 前記容器には、前記容器内に前記液体を注入するための連通管が連結されていることを特徴とする請求項1記載の薬物投与ユニット。
3. 前記電極を前記容器の天板の内側に取り付け、前記超音波振動素子を前記電極より前記開口部側に配置したことを特徴とする請求項1記載の薬物投与ユニット。
- 10 4. 共通の接着シート上に、請求項1記載の薬物投与ユニットを少なくとも二つ設けたことを特徴とする薬物投与装置。
5. 前記共通の接着シート上に、前記各薬物投与ユニットの各電極に互いに異なった直流電位を与えるとともに各超音波振動素子に超音波電気信号を与える駆動装置を設けたことを特徴とする請求項4記載の薬物投与装置。
- 15 6. 皮膚と接触する側に開口部を有し内部が電解液で満たされる容器の内側に直流電圧印加用の電極と超音波振動素子とを設けたことを特徴とする体液採取ユニット。
7. 前記容器には、前記容器内から前記液体を採取するための連通管が連結されていることを特徴とする請求項6記載の体液採取ユニット。
- 20 8. 前記電極を前記容器の天板の内側に取り付け、前記超音波振動素子を前記電極より前記開口部側に配置したことを特徴とする請求項6記載の体液採取ユニット。
9. 共通の接着シート上に、請求項6記載の体液採取ユニットを少なくとも二つ設けたことを特徴とする体液採取装置。
- 25 10. 前記共通の接着シート上に、前記体液採取ユニットの各電極に互いに異なった直流電位を与えるととともに各超音波振動素子に超音波電気信号を与える駆動装置を設けたことを特徴とする請求項9記載の体液採取装置。

1/7

FIG. 1

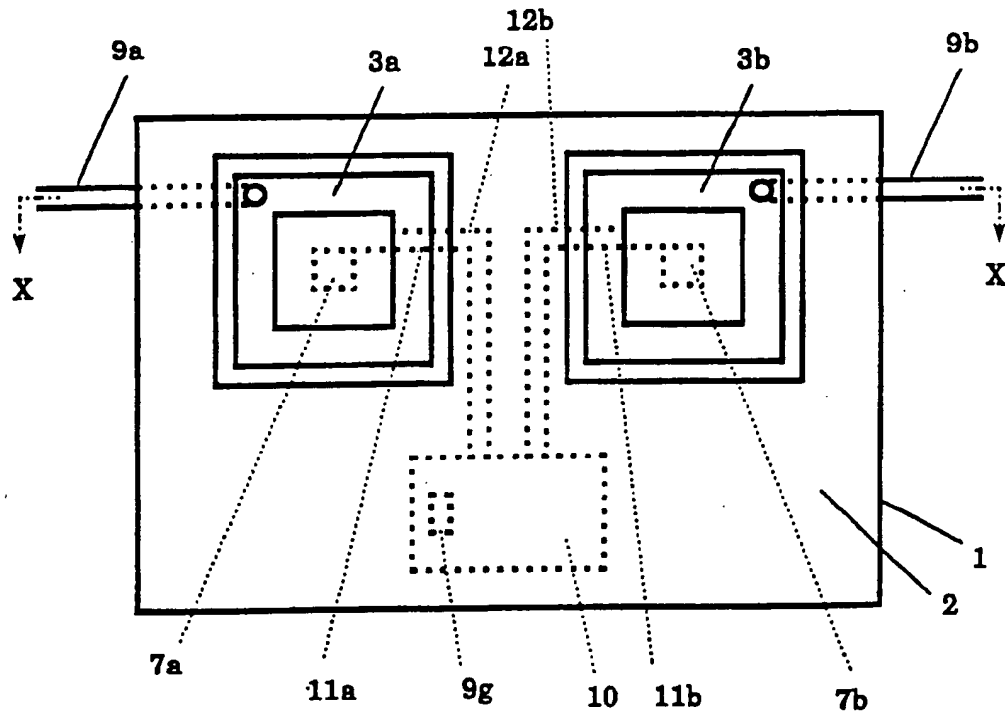


FIG. 2

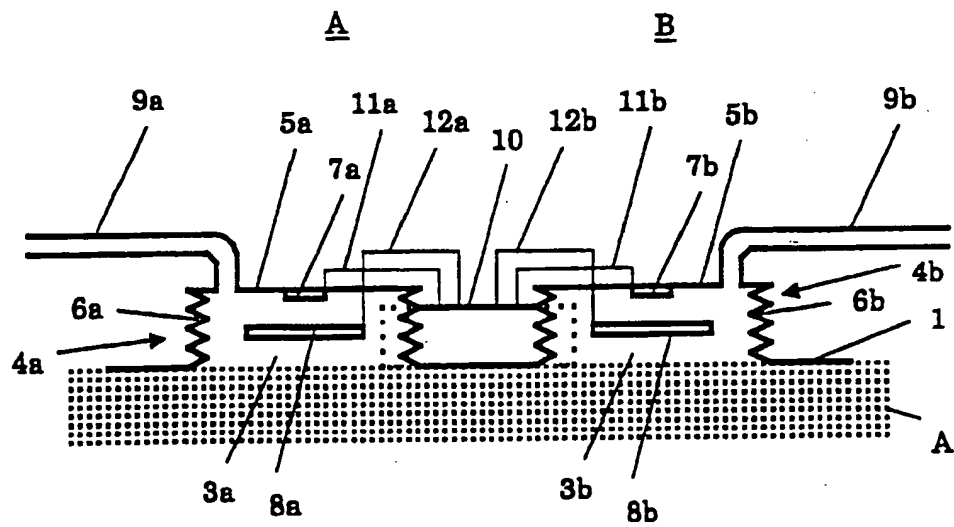


FIG. 4

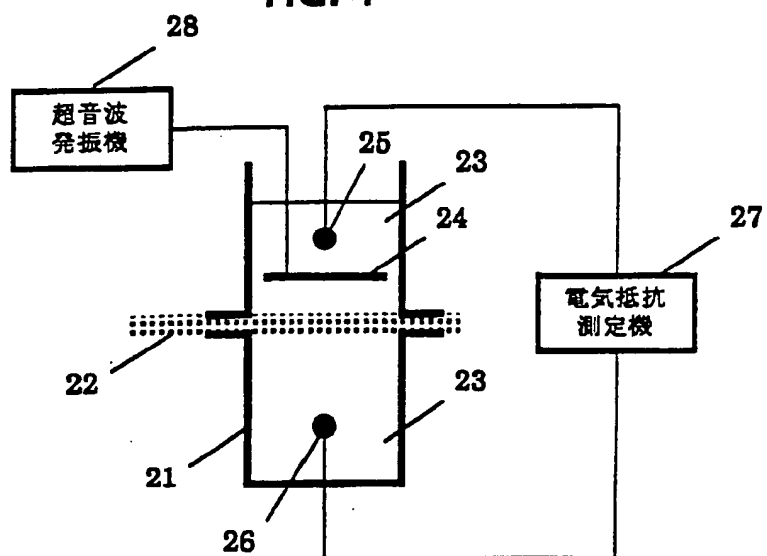


FIG. 5

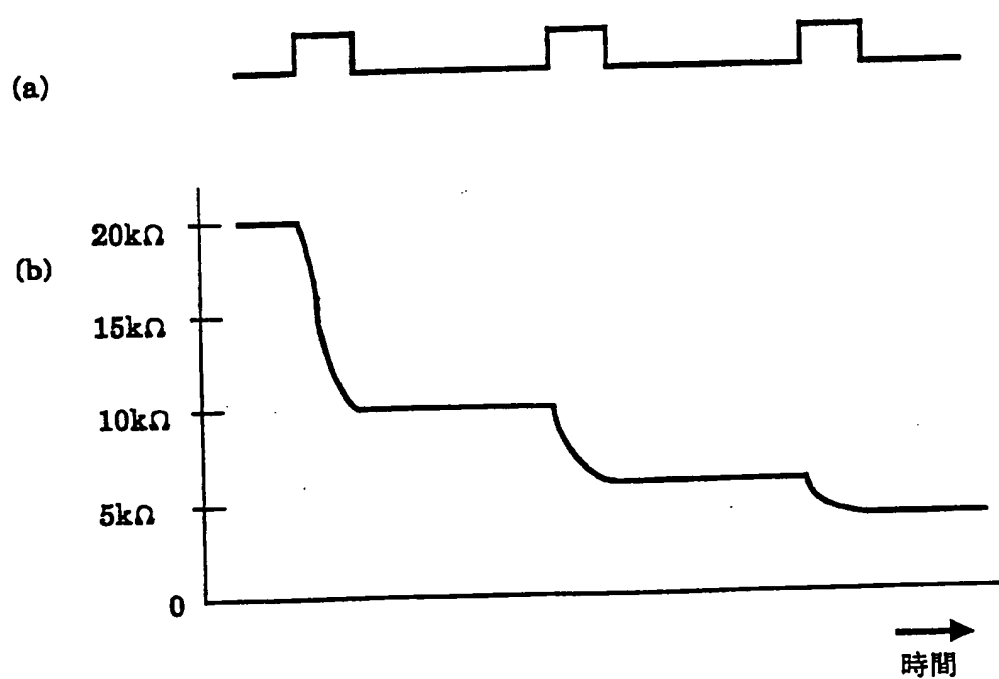
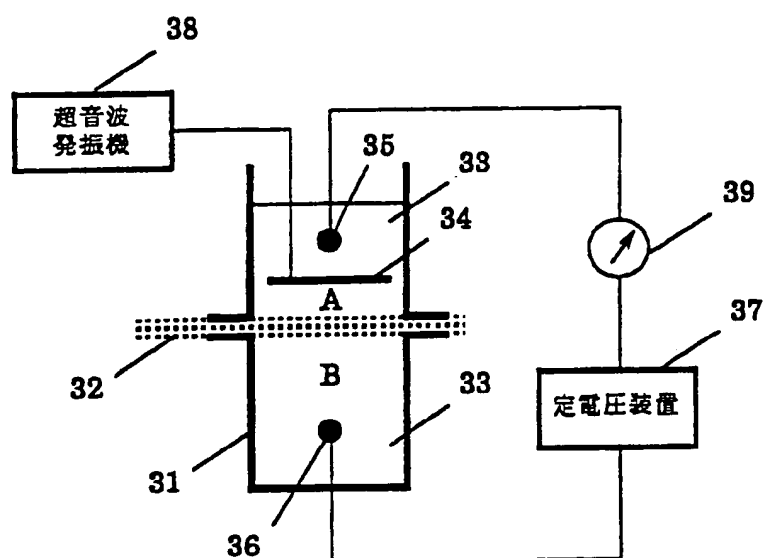


FIG. 6



6/7

FIG. 7

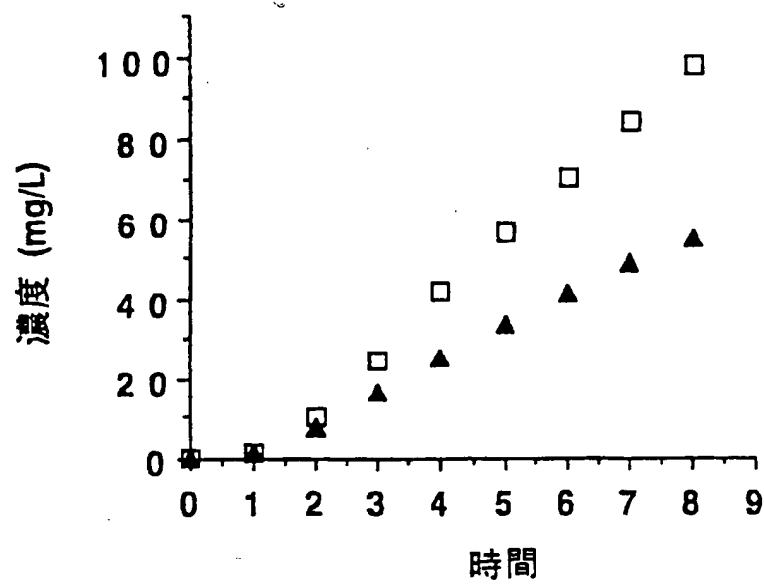
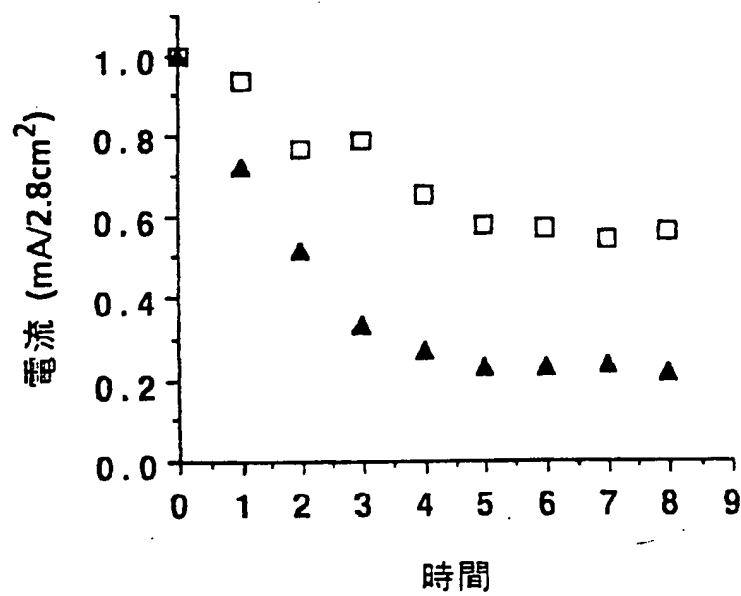
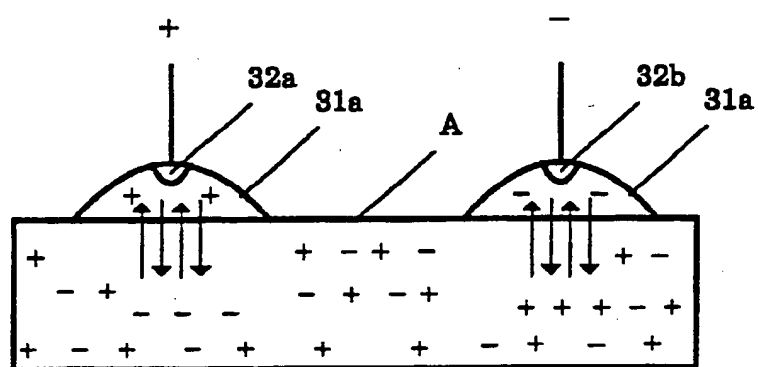


FIG. 8



7/7

FIG. 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61N1/30, A61B5/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ A61N1/30, A61B5/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1993

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1993

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-176077 (Ito Choonpa K.K.), July 31, 1991 (31. 07. 91), (Family: none)	1-5
A	JP, A, 3-221421 (Yugen Kaisha Sato Kasei Kogyosho), September 30, 1991 (30. 09. 91), (Family: none)	6-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 16, 1993 (16. 11. 93)

Date of mailing of the international search report

December 7, 1993 (07. 12. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁵ A 61 N 1 / 3 0, A 61 B 5 / 1 4

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁵ A 61 N 1 / 0 0, A 61 B 5 / 0 0

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1993年
日本国公開実用新案公報 1971-1993年

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, A, 3-176077 (伊藤超音波株式会社), 31. 7月. 1991 (31. 07. 91) (ファミリーなし)	1-5
A	J P, A, 3-221421 (有限会社 佐藤化成工業所), 30. 9月. 1991 (30. 09. 91) (ファミリーなし)	6-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 11. 93

国際調査報告の発送日

07.12.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川 端 修

⑨

4 C 8 7 1 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.